

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
 [PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 03018PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/06777	国際出願日 (日.月.年) 29.05.2003	優先日 (日.月.年) 31.05.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>1</sup> C07D231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 409/14, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04, 403/04,		
出願人(氏名又は名称) エーザイ株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 12 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
 この附属書類は、全部で                      ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - II ☐ 優先権
  - III ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - IV ☒ 発明の単一性の欠如
  - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - VI ☒ ある種の引用文献
  - VII ☐ 国際出願の不備
  - VIII ☒ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.11.2003	国際予備審査報告を作成した日 11.05.2004		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  守安 智	4P	8519
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

## 1. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                          |            |         |        |                      |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの       |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
|                          | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの       |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 59-61

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 59-61 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 59-61 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

☐ 請求の範囲を減縮した。

☒ 追加手数料を納付した。

☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。

☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

☐ 満足する。

☒ 以下の理由により満足しない。

別紙参照

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	51, 52, 54, 55, 58	有
	請求の範囲	1-50, 53, 56, 57	無
進歩性 (IS)	請求の範囲	51, 52, 54, 55, 58	有
	請求の範囲	1-50, 53, 56, 57	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-58	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1: EP 594001 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1994.04.27

本願の一般式と重複する一般式の化合物がセロトニン再摂取阻害活性を有することが記載されている。

文献2: EP 239191 A1 (BEECHAM GROUP PLC) 1987.09.30

本願の一般式と重複する一般式の化合物が抗炎症活性を有することが記載されている。

文献3: Abdel-Aziz El-Taweel, 他, "Heterocyclic amidines: synthesis of new azaindene derivatives",

Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1998), 12(1), 11-15,  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 129:81707[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:209343-84-0の化合物が記載されている。

文献4: Ghozlan, S. A. S., 他, "Nitriles in organic synthesis: synthesis of some new polyfunctionally substituted pyrazines and fused pyrazines",

Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1992), 33(5-6), 859-67  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 121:35536[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:155779-11-6の化合物が記載されている。

文献5: Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of 6-aryl-1,5-dihydro-3-phenyl-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ones",

Bulletin of the Chemical Society of Japan (1993), 66(4), 1172-5  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:139165[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:148116-47-6, 148116-48-7などの化合物が記載されている。

VI. ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 02/083648 A1 (エーザイ株式会社) EX	24.10.2002	15.04.2002	16.04.2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

## Ⅷ. 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

本願発明に係る化合物は請求の範囲1の式(I)で表されるものであるが、これは非常に多数の化合物群が包含されている。しかし、PCT5条に規定されるように開示され、またPCT6条に規定されるように明細書に裏付けられているものは、上記化合物群のうちごくわずかのものにすぎない。  
(国際調査報告と同様に、本国際予備審査報告は本願明細書に具体的に記載されている化合物を中心に行ったものである。)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 1 V 欄の続き (別紙)

請求の範囲 1-4 に係る発明は、式(I)で表される化合物に；請求の範囲 5-19 に係る発明は、式(II)で表される化合物に；請求の範囲 20-23 に係る発明は、式(III)で表される化合物に、それぞれ関するものである。(なお、請求の範囲 24-49 は、上記の三群の化合物をそれぞれ引用するものである。) いずれの一般式においても、その置換基が択一的に記載されており、非常に多数の化合物群が包含されている。ここで、上記化合物群に共通する技術的特徴とは、わずかにピラゾール環に更に環が縮合しインダゾール様の構造を有する点のみである。

しかし、種々の疾患の治療に有用なものとして、そのような骨格を有する化合物は公知のものであり(例えば JP 4-247079 A 及び JP 2000-501105 A を参照のこと)、かかる構造をもって上記化合物群及びその製造方法が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているということはできない。

また、請求項 50-58 に係る発明は、上記化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものであるが、上述の文献にはこれらの作用についても記載されているから、同様である。

従って、上記各発明は発明の単一性を有さないものである。

なお、本願明細書に実施例として具体的に記載された化合物を中心に検討しても、ピラゾール環に結合する環構造に着目するならば、本願発明に係る化合物は、少なくとも

(1) ピラゾール環に 5 員複素環が結合した化合物(請求の範囲の式(I)で示される化合物の一部)

(2) ピラゾール環に N を一つ有する 6 員複素環が結合した化合物(請求の範囲の式(I)の一部及び請求の範囲の式(II)で示される化合物の一部)

(3) ピラゾール環に N を二つ以上有する 6 員複素環が結合した化合物(請求の範囲の式(I)の一部及び請求の範囲の式(II)で示される化合物の一部)

(4) ピラゾール環にベンゼン環が結合した化合物(請求の範囲の式(III)で示される化合物)

の四群に分かれるものとするのが適当であり、本願請求項 1-58 に記載の発明は、これらの(1)~(4)の化合物群毎の四発明からなるものと認める。



補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

&lt;&lt;国際特許分類&gt;&gt; の続き

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/416, 31/4162, 31/437, 31/439, 31/444, 31/422, 31/4196, 31/454, 31/496,  
31/5377, 31/506, 31/497, 31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196, 31/4178, 31/4184, 31/427,  
31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06,  
43/00

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き (別紙)

文献6:Rusinov, V. L.,他, "Nitro azines. 20. Simple syntheses of pyrazolo-condensed nitropyridines from aliphatic nitro synthons and aminopyrazoles", Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1992), (11), 1560-4  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:49293[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:98157-48-3の化合物が記載されている。

文献7:Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of pyrazolo[4,3-c]pyridin-4 (5H)-ones", Afinidad (1993), 50(443), 55-8  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:28050[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:148116-47-6などの化合物が記載されている。

文献8:JP 1-190681 A (吉富製薬株式会社) 1989.07.31  
RN:65452-77-9, 125035-41-8の化合物が記載されている。

文献9:Radinov, R.,他, "3-Phenylpyrazolo[4,3-c]pyridine and derivatives: structure determination", Journal of Molecular Structure (1987), 158, 99-108  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 108:111448[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:113277-54-6の化合物が記載されている。

文献10:SU 1147712 A1 (Ural Polytechnic Institute, USSR) 1985.03.30  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 103:123474[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:98157-48-3の化合物が記載されている。

文献11:Cecchi, L.,他, "Synthesis of 1-N-glycosides of 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazine", Farmaco, Edizione Scientifica (1983), 38(1), 24-8  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 98:143780[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:81198-03-0の化合物が記載されている。

文献12:Cecchi, L.,他, "Reaction of 3-phenyl-4,5-diaminopyrazole with 1,2-dioxo compounds 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazines", Farmaco, Edizione Scientifica (1982), 37(2), 116-22  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 96:142805[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:81198-03-0,81198-04-1,81198-05-2,81198-06-3の化合物が記載されている。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き (別紙)

文献13: Costanzo, A., 他, "Synthesis of some new fluorine-containing 5-amino-1,3-disubstituted pyrazoles and 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines",  
Journal of Heterocyclic Chemistry (1979), 16(6), 1141-5  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 92:146665[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:72411-60-0,72411-62-2,72411-69-9などの化合物が記載されている。

文献14: Kocevar, M., 他, "3-Diazopyrazolo[3,4-b]pyridine, a versatile synthon for new heterocyclic systems",  
Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(7), 1175-84  
Retrieved from :Chemical Abstracts AN 90:22859[on line, retrieved on 2003.07.28]

RN:65452-77-9の化合物が記載されている。

文献15: EP 475352 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1992.03.18

本願の一般式と重複する一般式の化合物が皮膚疾患に使用できることが記載されている。

\* 請求の範囲: 1~49

請求の範囲1~49に記載の発明は、国際調査報告で引用された文献1~14、及び文献15等に対し、新規性、進歩性を有しない。

本願発明に係る化合物は一般式(I)~(III)で表されるものであるところ、斯かる一般式に包含される非常に多くの化合物が文献1~15には記載されている。また、これ以外にも、本願の出願人の出願であって本願の請求の範囲20~61に密接に関連すると認められるPCT/JPO2/03735(WO 02/083648 A1)にも、以下の文献が、化合物に係る発明に対する「X」文献、「Y」文献として記載されているところであり、本願発明に係るが新規性、進歩性を有しないことを裏付けるものである。

参考1: WO 97/23480 A1 (THE DUPONT MERCK PHARMACEUTICAL COMPANY) 1997.07.03

参考2: WO 99/23077 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 1999.05.14

参考3: JP 6-206872 A (吉富製薬株式会社) 1994.07.26

参考4: WO 00/21959 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 2000.04.20

参考5: EP 328200 A (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 1989.08.16

参考6: PATEL, M. *et al.* UNSYMMETRICAL CYCLIC UREAS AS HIV-1 PROTEASE INHIBITORS: NOVEL BIARYL INDAZOLES AS P2/P2' SUBSTITUENTS. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, pp.3217-3220, 全文参照

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き (別紙)

- 参考7: WO 97/03069 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 1997.01.30  
参考8: WO 89/10924 A (NATIONAL RESEARCH DEVELOPMENT CORPORATION) 1989.11.16  
参考9: EP 23633 A1 (Chugai Seiyaku, Kabishiki Kaisha) 1981.02.14  
参考10: JP 52-122366 A (中外製薬株式会社) 1977.10.14  
参考11: JP 51-125281 A (中外製薬株式会社) 1976.11.01  
参考12: DE 1266763 B2 (HORNER, L.) 1968.04.25  
参考13: JONES, Jr., W.D., *et al.* The Reaction of 4-Alkyl-3-thio-semicarbazides with  $\beta$ -Haloketones. *J. Heterocyclic Chem.*, 1983, 20, pp.1359-1361  
参考14: 川久保 弘ら, 3-Aminoindazole誘導体の抗炎症、鎮痛及び下熱作用, 薬学雑誌, 1987, 107(1), pp.28-36  
参考15: KAWAKUBO, H., *et al.* Studies on 3-Aminoindazoles. I. Synthesis of 1- or 3-(Substituted 3-Amino)indazoles. *Chem. Pharm.Bull.*, 1987, 35(6), pp.2292-2299  
参考16: CAVA, M. P., *et al.* A Novel Pschorr Reaction in the Papaverine Series. *J. Org. Chem.*, 1973, 38(13), pp.2394-2397  
参考17: BOEHM, H.-J., *et al.* Novel Inhibitors of DNA Gyrase: 3D Structure Based Biased Needle Screening, Hit Validation by Biophysical Methods, and 3D Guided Optimization. A Promising Alternative to Random Screening. *J. Med. Chem.*, 2000, 43, pp.2664-2674  
参考18: 藤村 保夫ら, 2,3-Dihydro-1H-Pyrazolo[1,2-a]indazolium誘導体の合成と薬理活性について, 薬学雑誌, 1986, 106(11), pp.1002-1007, Chart 2  
参考19: 藤村 保夫ら, 3-フェニルインダゾール誘導体の合成と薬理活性について, 薬学雑誌, 1986, 106(11), pp.995-1001

\* 請求の範囲: 50, 53, 56, 57

請求の範囲50, 53, 56, 57に記載の発明は、国際調査報告で引用された文献1~14、及び文献15等に対し、新規性、進歩性を有しない。

本願発明に係る化合物と重複する化合物が医薬として使用できることは、文献1, 2や文献15に記載されており、また、抗炎症に使用できることも文献2に示されている。

\* 請求の範囲: 51, 52, 54, 55, 58

請求の範囲51, 52, 54, 55, 58に記載の発明は、国際調査報告で引用された文献1~14、及び文献15に対し、新規性、進歩性を有する。

本願発明に係る化合物がJNK阻害剤として使用できることやアルツハイマー病の治療などに使用できることは、文献1~15に記載も示唆もされていない。